

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-1-123-134>



## Роль микробиоты в патогенезе и клиническом течении дивертикулярной болезни (обзор литературы)

Суворов В.А., Какоткин В.В., Агапов М.А.

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта» (ул. А. Невского, д. 14, г. Калининград, 236041, Россия)

### РЕЗЮМЕ

**ЦЕЛЬ:** провести анализ наиболее перспективных направлений в области изучения микробиома толстой кишки у пациентов с осложненными формами дивертикулярной болезни, которые могут быть использованы в клинической практике.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** выполнен систематический поиск литературы по электронным базам данных (PubMed, EMBASE, Cochrane, Researchgate, Scopus) за последние 20 лет. Первично было найдено: 14 метаанализов, 342 обзора, 116 клинических исследований, 27 экспериментальных исследования. После скрининга и оценки резюме было отобрано 12 метаанализов, 24 обзора, 22 клинических исследования, 5 экспериментальных исследований. Данная статья подготовлена в соответствии со стандартами PRISMA.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** у пациентов с дивертикулярной болезнью наблюдается снижение количества *Bacteroidetes*, *Fusobacterium*, кластеров *Clostridium IV* и *IX*, *Lactobacillaceae*, а также других микроорганизмов, обладающих противовоспалительными свойствами и способных синтезировать короткоцепочечные жирные кислоты. Кроме того, при всех типах дивертикулярной болезни происходит увеличение популяции *Roseburia hominis* и *Akkermansia muciniphila*. При осложненном течении дивертикулярной болезни отмечается увеличение количества представителей семейства *Proteobacteria*, а при симптоматически неосложненной дивертикулярной болезни — *Firmicutes*. Согласно исследованиям, у пациентов с различными формами дивертикулярной болезни в крови отмечается изменение концентрации специфических мочевых и фекальных биомаркеров — гиппурата, кининуренина и короткоцепочечных жирных кислот, поэтому оценка метаболома может считаться оправданной целью при определении и прогнозировании изменения микробиома у данных пациентов.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** результаты исследований указывают на то, что баланс между симбионтами и патобионтами играет важную роль в профилактике возникновения дисбиоза, который способен усугубить воспалительный процесс в области дивертикулов и способствует развитию осложнений. Имеются данные, что усиление тяжести воспаления при дивертикулярной болезни может быть связано с увеличением родового разнообразия фекальной микробиоты. Отдельные бактериальные метаболиты могут выступать в качестве диагностических и прогностических маркеров тяжести течения заболевания. Дальнейшее изучение состава кишечной микробиоты и влияния ее метаболитов на течение дивертикулярной болезни могут способствовать разработке оптимальной стратегии ведения пациентов, направленной на снижение частоты, тяжести обострений и профилактику рецидивов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дивертикулярная болезнь, осложнения, кишечная микробиота, микробиота и дивертикулит, метаболиты

**ФИНАНСИРОВАНИЕ:** исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №24-25-00020, <https://rscf.ru/project/24-25-00020/>

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Суворов В.А., Какоткин В.В., Агапов М.А. Роль микробиоты в патогенезе и клиническом течении дивертикулярной болезни (обзор литературы). *Колопроктология*. 2025; т. 24, № 1, с. 123–134. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-1-123-134>

## Features of the gut microbiota in the pathogenesis and clinical course of diverticular disease (review)

Viacheslav A. Suvorov, Viktor V. Kakotkin, Mikhail A. Agapov

Immanuel Kant Baltic Federal University (A. Nevsky st., 14, Kaliningrad, 236041, Russia)

### ABSTRACT

**AIM:** to assess the most promising areas in the field of studying the microbiome of the colon in patients with complicated forms of diverticular disease, which can be used in clinical practice.

**MATERIALS AND METHODS:** a systematic literature search of electronic databases (PubMed, EMBASE, Cochrane, Research gate, Scopus) for the past 20 years was done. Initially, 14 meta-analyses, 342 reviews, 116 clinical studies, and 27 experimental studies were found. After screening and evaluating the summary, 12 meta-analyses, 24 reviews, 22 clinical studies, and 5 experimental studies were selected. This article has been prepared in accordance

with PRISMA standards.

**RESULTS:** there is a decrease in the representation of *Bacteroidetes*, *Fusobacterium*, *Clostridium* clusters IV and IX, *Lactobacillaceae*, and other microorganisms with anti-inflammatory properties and the ability to synthesize short-chain fatty acids. In addition, in all types of diverticular disease, there is an increase in the population of *Roseburia hominis* and *Akkermansia muciniphila*. With a complicated course of diverticular disease, there is an increase in the number of representatives of the *Proteobacteria* family, and with symptomatically uncomplicated diverticular disease — *Firmicutes*. According to studies, there is a change in the concentration of specific urinary and fecal biomarkers in the blood — hippurate, kininurenine and short-chain fatty acids, therefore, the assessment of the metabolome may be considered a justified goal in determining and predicting changes in the microbiome in these patients with diverticular disease.

**CONCLUSION:** there is evidence that an increase in the severity of inflammation in diverticular disease may be associated with an increase in the generic diversity of the fecal microbiota. Other bacterial metabolites can act as diagnostic and prognostic markers of the severity of the disease.

**KEYWORDS:** Diverticular disease, intestinal microbiota, microbiota and diverticulitis, microbiota metabolites, SUDU, AUD, ENS

**FUNDING:** the research was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation No. 24-25-00020, <https://rscf.ru/project/24-25-00020/>

**CONFLICT OF INTERESTS:** the authors declare no conflict of interests

**FOR CITATION:** Suvorov V.A., Kakotkin V.V., Agapov M.A. Features of the gut microbiota in the pathogenesis and clinical course of diverticular disease (review). *Koloproktologia*. 2025;24(1):123–134. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2025-24-1-123-134>

**АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:** Суворов Вячеслав Александрович, ул. Радищева, д. 80«А», кв. 3, Калининград, Россия; тел.: +7 (906) 906-216-96-23; e-mail: [Suvorovv9cheslav@mail.ru](mailto:Suvorovv9cheslav@mail.ru)

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:** Viacheslav A. Suvorov, Radisheva st., 80-1-3, Kaliningrad, 236010, Russia; tel: +7 (906) 216-96-23; e-mail: [Suvorovv9cheslav@mail.ru](mailto:Suvorovv9cheslav@mail.ru)

Дата поступления — 02.09.2024

Received — 02.09.2024

После доработки — 13.01.2025

Revised — 13.01.2025

Принято к публикации — 06.02.2024

Accepted for publication — 06.02.2024

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается устойчивая тенденция к увеличению распространенности дивертикулярной болезни. Распространенность дивертикулярной болезни колеблется от 5% среди лиц младше 40 лет и превышает 50% в возрасте старше 60 лет [1]. По данным отдельных эпидемиологических наблюдений, симптоматически неосложненная дивертикулярная болезнь развивается примерно у 25% пациентов с бессимптомным течением дивертикулеза, а у 12% пациентов наблюдается прогрессирование заболевания с развитием симптомов заболевания, воспалительных осложнений дивертикулярной болезни [2,3]. Частота выявления дивертикулярной болезни на территории Российской Федерации, согласно данным Российского общества колоректальных хирургов [4], также увеличивается в последние десятилетия. В частности, в 2002–2004 гг. частота выявления дивертикулярной болезни составляла 15,7% (по данным Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии), а в 2008–2013 гг. уже достигала 17,6–22,6% [2,5].

Подходы к ведению пациентов с осложненными формами и частыми обострениями дивертикулярной болезни постоянно меняются [6,7,8,9]. Продолжается поиск оптимальной стратегии, единого стандарта

ведения пациентов, направленной на снижения частоты обострений и тяжести осложнений.

Одним из возможных путей поиска оптимальной стратегии ведения пациентов с дивертикулярной болезнью является изучение роли кишечной микробиоты в патогенезе заболевания, что позволит обнаружить пути прямого и косвенного воздействия на состав микробиома, позволяющие снижать частоту, тяжесть обострений, а также способствовать профилактике рецидивов и поддержанию стойкой ремиссии.

## ЦЕЛЬ

Провести анализ наиболее перспективных направлений в области изучения микробиома толстой кишки у пациентов с осложненными формами дивертикулярной болезни, которые могут быть использованы в клинической практике.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для поиска и анализа информации был осуществлен систематический поиск литературы по электронным базам данных (PubMed, EMBASE, Cochrane, Researchgate, Scopus) за последние 20 лет. Приемлемыми исследованиями были

рандомизированные контролируемые испытания, в которых оценивались клинические исходы пациентов с дивертикулярной болезнью, с различным составом микробиоты, экспериментальные исследования на животных моделях с однозначно определенным дизайном эксперимента, а также метаанализы работ. Проведен анализ современных клинических рекомендаций, принятых в разных странах мира. Ключевые слова и запросы: diverticular disease; SUDD; intestinal microbiota; ENS, diverticulosis and microbiota, AUD, дивертикулярная болезнь, микробиота и дивертикулит, метаболиты микробиоты. Первично было найдено: 14 метаанализов, 342 обзора, 116 клинических исследований, 27 экспериментальных исследования. После скрининга и оценки резюме с последующим изучением полных текстов статей было отобрано 12 метаанализов, 24 обзора, 22 клинических исследования, 5 экспериментальных исследований.

Данная статья подготовлена в соответствии со стандартами PRISMA для улучшения качества отчетности в рамках систематического обзора и обеспечения прозрачности процесса отбора статей для систематического обзора.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

К настоящему времени накоплено не так много результатов работ, направленных на профилирование кишечного микробиома при дивертикулярной болезни, и в еще меньшем числе исследований авторы пытались оценить изменения концентрации кишечных метаболитов в крови пациентов при данном заболевании. Данные исследований независимых коллективов авторов указывают на изменение в составе фекальной микробиоты пациентов с дивертикулярной болезнью, особенно при наличии симптомов, с увеличением количества провоспалительных и потенциально патогенных бактерий [10,11,12].

Barbara G. с соавт. выявили положительную корреляцию между интенсивностью макрофагальной инфильтрации в области дивертикула и увеличением бактерий рода *Bacteroides*, *Prevotella* и обратную корреляцию с числом представителей *Clostridium* кластера IV — *Faecalibacterium prausnitzii*, которые обладают противовоспалительным действием за счет продукции бутирата, что приводит к регуляции Treg-клеток и клеток Th17 [13,14].

В проводимых исследованиях по изучению микробиоты у больных дивертикулярной болезнью для оценки прогностической значимости диагностики на основе комплекса микробиоты Daniels L. с соавт. были изучены результаты микробиологического

анализа каловых масс у 31 человека с левосторонним вариантом дивертикулярной болезни с КТ признаками неосложненного дивертикулита и у 25 участников контрольной группы. Для анализа был применен метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в ДНК-изолатах из каловых образцов. У пациентов с дивертикулитом было обнаружено более широкое распространение штаммов *Proteobacteria*. Диагностическая точность регрессионной модели, применяемой для предсказания тяжести течения заболевания, составила 84%. Штаммы, обладающие высокой патогенностью, в основном были выделены из семейства *Enterobacteriaceae*. Исследователи пришли к выводу о более высокой вариабельности микробиоты у больных с острым дивертикулитом по сравнению с контрольной группой и предложили определение кластеров *Proteobacteria* как потенциальный метод диагностики дивертикулита [15,16].

Kvasnovsky C.L. и соавт. также проанализировали образцы кала у 28 пациентов с дивертикулярной болезнью с помощью микробиологического профилирования 16S рРНК. Они обнаружили, что более высокий показатель тяжести симптомов был связан с уменьшением *Ruminococcaceae* и *Roseburia*, в то время как интенсивность боли значительно коррелировала с относительным преобладанием цианобактерий. Эпизоды острого дивертикулита в анамнезе были связаны с чрезмерным ростом *Pseudobutyryivibrio*, *Bifidobacterium* и *Christensenellaceae*, а общее биоразнообразие микробиома положительно коррелировало с кальпротектином в фекалиях [17].

В исследовании Tursi A. и соавт. проанализированы образцы кала 15 пациентов с дивертикулярной болезнью, 13 человек с бессимптомным дивертикулезом и 16 представителей контрольной группы, используя подход, основанный на ПЦР. При этом в исследовании не выявлено различий между штаммами *Bacteroides/Prevotella*, *Clostridium coccoides*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Escherichia coli* в трех группах. Количество штамма *Akkermansia muciniphila* значительно различалось у пациентов с симптоматически осложненной формой дивертикулярной болезни по сравнению с остальными группами. Анализ ПЦР показал более низкие уровни N-ацетилового соединения и изовалерата в группе пациентов с дивертикулярной болезнью, что характерно для увеличения численности *Akkermansia muciniphila* [4,18].

В исследовании Barbaro M.R. и соавт. проанализированы образцы кала 16 пациентов с бессимптомным дивертикулезом, 8 пациентов с симптоматически неосложненной дивертикулярной болезнью и 14 пациентов контрольной группы без дивертикулеза. Общий состав фекальной микробиоты значительно не различался между тремя группами, но у пациентов

с бессимптомным дивертикулезом было значительно меньшее содержание *Clostridium IV* кластера, чем в контрольной группе, в то время как у пациентов с симптоматически неосложненной дивертикулярной болезнью также было снижено содержание *Fusobacterium* и *Lactobacillaceae* [14].

В исследовании Linninge C., Roth B. авторы предположили, что микробиота, ассоциированная со слизистой оболочкой, может отличаться от микробиоты кала и представлять собой более достоверную картину микробных сообществ. При ПЦР-анализе биоптатов слизистой оболочки толстой кишки у 16 пациентов с дивертикулярной болезнью было выявлено значительное увеличение энтеробактерий по сравнению с 35 представителями контрольной группы [19]. В ходе исследования O'Grady M.J. и соавт. при использовании секвенирования 16S рРНК ректальных мазков было обнаружено шесть различных родов бактерий, которые чаще встречаются при дивертикулярной болезни. Среди них были выявлены роды, известные своей патогенной активностью, такие как *Fusobacteria*, *Prevotella*, *Paraprevotella* и *Ruminococcus*. Также в ходе исследования были обнаружены различия между неосложненным и осложненным течением дивертикулярной болезни. При дальнейшем анализе подгрупп было обнаружено, что в группе с осложненным течением дивертикулярной болезни было выявлено увеличение представителей родов *Prevotella*, *Fusicatenibacter* и *Faecalibacterium* по сравнению с группой без осложнений [20].

В ходе небольшого исследования, проведенного Nunes D.J., у пациентов с симптоматически неосложненной дивертикулярной болезнью было обнаружено увеличение уровня экспрессии провоспалительного цитокина ФНО и нейропептидного рецептора NK1, известного как тахикинин 1. Этот результат частично объясняет, почему воспаление, иммунный ответ и увеличение уровня тахикининов могут способствовать развитию выраженных клинических проявлений при дивертикулярной болезни по сравнению с бессимптомными формами [4, 21].

В исследовании Schieffer K. и соавт. были показаны различные уровни экспрессии генов в процессе развития дивертикулярной болезни у пациентов с осложненными и не осложненными формами заболевания. У пациентов с дивертикулярной болезнью была подтверждена более выраженная экспрессия генов, связанных с вирусным ответом и активируемых интерфероном. Кроме того, у большинства пациентов с ранним началом заболевания наблюдалась повышенная экспрессия генов, участвующих в противовирусной терапии [22]. Таким образом, восприимчивость к вирусным патогенам может служить

объяснением того, почему у некоторых людей развивается дивертикулит в более раннем возрасте. У данной группы пациентов также было выявлено присутствие цитомегаловируса в тканях толстой кишки, пораженной дивертикулярной болезнью. ЦМВ инфекция имеет доказанную роль в усугублении течения болезни в группе больных воспалительными заболеваниями кишечника [22]. Эти данные дают основания предполагать, что вирусные частицы и иммунный ответ хозяина могут способствовать развитию дивертикулярной болезни.

Механизмы и точки влияния микробиоты на различные звенья патогенеза дивертикулярной болезни представлены в таблице 1.

Изменения в составе микробиоты оказывают влияние и на прогрессирование дивертикулита, возникновение осложненных форм дивертикулярной болезни. У пациентов с осложненными формами дивертикулярной болезни, согласно проведенным исследованиям, отмечается увеличение количества клеток Панета и макрофагов, а также значительные изменения в составе микробиоты с увеличением разнообразия видов бактерий, разлагающих слизь [15].

Увеличение выраженности воспаления при дивертикулярной болезни ассоциировано с более высоким родовым разнообразием фекальной микробиоты [15,27]. У пациентов с осложненными формами дивертикулярной болезни отмечается значительное увеличение бактерий типа *Proteobacteria* в сравнении с *Firmicutes* при симптоматически неосложненных формах, что приводит к выраженному дисбалансу между металлопротеиназами, выделяемыми *Bacteroidales*, и их тканевыми ингибиторами (TIMPs), усиливая воспаление [28]. Существует объяснение того, почему *Bacteroidales* способны выживать в условиях дивертикулита. В исследовании Zitomersky N.L. с соавт. было показано, что *Bacteroidales* адаптируются к воспалительной реакции путем экспрессии генов, которые метаболизируют продукты окисления хозяина, что позволяет предположить, что, по крайней мере, некоторые виды *Bacteroides* могут быть лучше приспособлены для выживания в зоне воспаления, что может быть общей особенностью для дивертикулярной болезни и воспалительных заболеваний кишечника [29,30].

В исследовании Stumpf M. и соавт. получены данные, что у пациентов с дивертикулярной болезнью наблюдалась сниженная экспрессия матричной металлопротеиназы MMP-1, в то время как не было существенной разницы в экспрессии MMP-13 между пациентами с дивертикулярной болезнью и здоровыми участниками [31]. Однако усиленная продукция MMP-13 в очагах хронического воспаления указывает на то, что это может играть ключевую роль



**Таблица 1.** Влияние микробиоты на течение дивертикулярной болезни в условиях клинического исследования  
**Table 1.** The effect of microbiota on the course of diverticular disease in a clinical study

| Авторы                      | Год  | Изменения в составе микробиоты  | Влияние на патогенез   |
|-----------------------------|------|---|--|
| Scarpignato C. et al. [23]  | 2017 | Снижение числа бутират-продуцирующих бактерий ( <i>Prevotella</i> , <i>Firmicutes</i> )   | Нарушение трофики эпителиоцитов<br>Повышение проницаемости<br>ИЛ-10↓, NF-ИЛ-12↓, ИФ-γ↑, ФНО-α↑, ИЛ-8↑  |
| Schieffer K.M. et al. [24]  | 2017 | Увеличение количества Microbacteriaceae и Basidiomycota в региональной дивертикулярной ткани по сравнению с прилегающей тканью  | Повышенное многообразие метанообразующих бактерий может быть связано с особенностями моторики кишечника, которые способствуют развитию дивертикулов.   |
| Kvasnovsky C.L et al. [17]  | 2018 | Снижение числа бутират-продуцирующих бактерий ( <i>Prevotella</i> , <i>Firmicutes</i> ).  | Нарушение регуляции Treg лимфоцитов.<br>Дистрофия и дисмоторика кишечной стенки.<br>Нарушение синтеза триптофана, серотонина.  |
| Daniels L. et al. [18]      | 2014 | Повышение кластера Proteobacteria, Enterobacteriaceae   | Индукция синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-17, ФНО-α).<br>Повышение колибактина (генотоксичный метаболит, вызывающий повреждение ДНК).<br>Инвазия и повреждение эпителиальных клеток.<br>Индукция синтеза тахикинина 1, дисмоторика участков толстой кишки.                    |
| Linninge C. et al. [19]     | 2018 | Повышение Proteobacteria и семейства Comamonadaceae у группы дивертикулита  | Индукция синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-17, ФНО-α).<br>Инвазия и повреждение эпителиальных клеток.<br>Нарушение регуляции Treg лимфоцитов.<br>Повышение проницаемости кишечной стенки.<br>Индукция синтеза тахикинина 1, дисмоторика участков толстой кишки.                |
| Jones R.B. et al. [25]      | 2018 | Уменьшение Lachnospiraceae, Ruminococcus и Faecalibacterium и увеличение количества Fusobacteria, Prevotella и Paraprevotella у группы дивертикулита по сравнению с контрольной группой | Высвобождение липополисахаридов Fusobacteria, Prevotella.<br>Повышение проницаемости кишечной стенки.<br>Метаболическая эндотоксемия.  |
| O'Grady M.J. et al. [26]    | 2022 | Увеличение представителей родов <i>Prevotella</i> , <i>Fusicatenibacter</i> и <i>Faecalibacterium</i> в группе с осложненной дивертикулярной болезнью по сравнению с неосложненной      | Нарушение трофики эпителиоцитов.<br>Повышение проницаемости.<br>Нарушение регуляции Treg лимфоцитов.<br>Инвазия и повреждение эпителиальных клеток.  |
| Lopetuso L. et al. [27]     | 2016 | Увеличение Akkermansia muciniphila  | Истончение слоя слизи.<br>Повышение проницаемости кишечной стенки.<br>Опосредованная активация TOLL подобных рецепторов.<br>Индукция воспалительного каскада.  |
| Barbaro M.R. et al. [14]    | 2017 | Снижение Fusobacterium и Lactobacillaceae   | Снижение опосредованной toll-подобным рецептором 2 (TLR2)-зависимой стимуляции секреции TNF-α.<br>Уменьшение AHR и Nrf2, повышение проницаемости кишечного барьера из-за ослабления плотных контактов.<br>Нарушение чувства кворума.<br>Уменьшение экспрессии муциновых белков (Muc2), деградация слизи. |
| Schieffer K.M. et al. [28]  | 2018 | Повышение концентрации цитомегаловируса   | Выраженная экспрессия генов, связанных с вирусным ответом, активируемых интерфероном.<br>Перекрестная реакция, индукция воспаления в просвете.   |
| Van Rossen T.M. et al. [11] | 2021 | Не было выявлено различий между контрольными группами   | Не установлено.  |
| Naamah L. et al. [29]       | 2013 | Повышение рода Bacteroidales  | Секреция провоспалительных цинк-зависимых токсинов металлопротеиназ, окисление метаболитов, нарушение функции эпителиальных клеток, провоспалительные цитокины ↑ (ИЛ-8).   |

при возникновении осложненных форм дивертикулярной болезни. Результаты исследования Каурпила с соавт. свидетельствуют в пользу того, что бактериальные ДНК могут выступать в качестве эндогенных и инициирующих инвазию лигандов TLR-9 [32]. Кроме того, MMP-1, MMP-2, MMP-3 и TIMP-1 имели

более высокую распространенность у пациентов с осложненной дивертикулярной болезнью по сравнению с группой контроля [33,34]. Mimura T. и соавт. выяснили, что экспрессия TIMP-1 и TIMP-2 была значительно выше при осложненных формах дивертикулярной болезни, что требует дальнейшего изучения

[4,35]. Таким образом, вышеупомянутые результаты подтверждают теорию структурных изменений стенки толстой кишки и измененного состава матрикса при непрямом участии микробиоты как основных патогенетических факторов в развитии дивертикулярной болезни.

При осложненных формах дивертикулярной болезни выявлено увеличение экспрессии гистамина, а также гистаминовых рецепторов H1 и H2, мРНК в энтероцитах толстой кишки у больных дивертикулитом. Эти результаты были предложены в качестве основы для будущих потенциальных концепций лечения антигистаминными препаратами (антагонистами H1/H2), добавками диаминооксидазы и пробиотиками [36].

### **Роль метаболитов кишечной микробиоты в патогенезе дивертикулярной болезни и перспективы их использования**

Достижения в области методов молекулярной биологии, таких как метагеномика, протеомика, транскриптомика и метаболомика, позволяют достаточно детально изучить микробиоту у пациентов с дивертикулярной болезнью. Согласно исследованиям, у пациентов с различными формами дивертикулярной болезни имеются специфические мочевые и фекальные биомаркеры, характеризующие иммунный ответ организма хозяина на дисбиотические изменения. Предполагается, что определенные метаболические пути могут быть вовлечены в патогенез дивертикулярной болезни, поэтому оценка метаболома считается более точной целью при определении этой взаимосвязи.

Среди метаболитов кишечной микробиоты, выявляемых в моче у пациентов с дивертикулярной болезнью (уролитины (UrA), лигнаны, гиппурат), наиболее устойчивыми являются короткие жирные кислоты, которые вырабатываются практически всеми основными семействами бактерий, населяющих толстую кишку. Моносахариды, продукты гидролиза углеводов, превращаются в пируват с помощью гликолиза в тонкой кишке [36,37]. *Firmicutes* (*Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*) и *Bacteroides* преобразуют неперевариваемые углеводы, такие как пищевые волокна, в короткие жирные кислоты [38,39]. В кишечной среде короткоцепочные жирные кислоты состоят в основном из ацетата, пропионата и бутирата, которые являются основными анионами в толстой кишке [40]. Короткоцепочные жирные кислоты абсорбируются колоноцитами и становятся основным источником энергии для эпителиальных клеток толстой кишки [35,41]. Короткоцепочные жирные кислоты играют защитную роль в кишечном тракте посредством множества механизмов. Увеличивая целостность слизистого барьера за счет секреции

муцина [42,43], короткоцепочные жирные кислоты индуцируют дифференцировку моноцитов кишечника в антимикробные макрофаги [44] и поддерживают гомеостаз регуляторных Т-клеток [39,45], что обеспечивает защитный эффект. Снижение выделения короткоцепочных жирных кислот с калом коррелирует со снижением бутиратпродуцирующих бактерий при дивертикулярной болезни, что приводит к гипероксигенации эпителия и значительному росту потенциально патогенных протеобактерий [46].

## **ОБСУЖДЕНИЕ**

В основе развития дивертикулита лежат воспалительные изменения в стенке дивертикула, ассоциированные с увеличением давления в просвете дивертикула. Так же возникает увеличение активности тучных клеток, что вызывает высвобождение протеаз, гистамина и серотонина, вызывающих спазм гладкой мускулатуры кишечника и усугубляющие течение заболевания [4,47].

По мнению Byndloss M.X. с соавт., снижение популяции бактерий, продуцирующих бутират, ведет к уменьшению сигналов, передаваемых через эпителиальные бутиратные гамма-рецепторы, которые активируются пролифераторами пероксисом (PPAR- $\gamma$ ). Это может привести к повышенному уровню кислорода в эпителии и нарушению баланса между факультативными аэробами и анаэробами в микробиоме, что, в свою очередь, приводит к росту потенциально патогенных протеобактерий [48]. Кроме того, Goncalves P. с соавт. показали, что снижение синтеза бутирата было связано с увеличением количества иммунных



**Рисунок 1.** Участие микробиоты толстой кишки в патогенезе дивертикулярной болезни

**Figure 1.** Participation of the colon microbiota in the pathogenesis of diverticular disease

провоспалительных клеток в слизистой оболочке толстой кишки [49]. Отсюда следует, что истощение данных таксонов может выступать в качестве одного из ключевых звеньев в патогенезе воспалительных осложнений дивертикулярной болезни.

Scarpignato C., Barbara G. с соавт. предоставили данные, свидетельствующие об уменьшении представительства *Bacteroidetes*, *Fusobacterium*, *Clostridium cluster IV* и *IX*, *Lactobacillaceae* и других бактериальных штаммов с потенциальными противовоспалительными свойствами или продуцентов короткоцепочечных жирных кислот при всех формах дивертикулярной болезни [2,23], а также увеличении численности *Roseburia hominis* и *Akkermansia muciniphila* [50].

Основываясь на полученных данных анализа литературы, дальнейшее изучение состава кишечной микробиоты и влияния ее метаболитов на течение дивертикулярной болезни могут способствовать разработке оптимальных подходов к воздействию на микробиом и к стратегии ведения пациентов с данной патологией.

### **Подходы к воздействию на микробиом при дивертикулярной болезни**

#### **Применение пробиотиков**

На сегодняшний день роль пробиотиков в профилактике и лечении дивертикулярной болезни недостаточно изучена. Нет убедительных данных влияния конкретного штамма пробиотика на пути возникновения обострения дивертикулярной болезни или возникновения и профилактики определенных осложнений ввиду отсутствия надежных метаанализов и противоречивых результатов некоторых исследований [4]. Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США до сих пор не одобрило ни один пробиотический препарат в качестве терапевтического средства [51].

Предполагается, что пробиотики играют ключевую роль в модуляции микробиома кишечника, главным образом, конкурируя с патогенными бактериями на молекулярных субстратах толстой кишки, тем самым предотвращая патологическую колонизацию кишечника. В основном накоплению фекалитов в дивертикулах способствует застой калового содержимого и повышенный градиент давления в просвете кишки, что, в свою очередь, предрасполагает к изменению микрофлоры и избыточному бактериальному росту. Барьерная функция слизистой оболочки нарушается и провоцирует воспалительную реакцию посредством высвобождения цитокинов. Пробиотики могут взаимодействовать с toll-подобными рецепторами, чтобы подавить воспаление толстой кишки за счет повышения иммунной толерантности [52].

Степень колонизации кишечника пробиотической микрофлорой значительно различается у разных индивидуумов. Как сообщает Quigley E.M., пробиотики могут модифицировать локализованное и стойкое воспаление, присутствующее у некоторых пациентов в период между острыми приступами дивертикулита [53,54]. Пробиотики влияют на экспрессию генов, связанных с иммунитетом, активность воспалительных путей и уровни иммунных маркеров. Это включает синтез NF-κB клеток кишечного эпителия, митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), Akt, рецептор γ, активируемый пролифератором пероксисом, CRP, интерлейкин (IL)-6, IL-8, фактор некроза опухоли (TNF)-α, IL-1β и интерферон γ (IFN-γ) [54]. Механизмы воздействия пробиотиков в основном зависят от контакта предполагаемого рода бактерий со специфичными рецепторами. Воздействуя на воспаление, снижая бактериальную транслокацию, конкурентно ингибируя рост патогенных и провоспалительных бактериальных штаммов пробиотики воздействуют на развитие симптомов у лиц с дивертикулярной болезнью [54]. Также пробиотики вызывают стимуляцию синтеза белков плотных соединений (TJ) (клаудин-1, окклюдин и ZO-1) и улучшение трансэпителиального электрического сопротивления, стимулирование секреции слизи (путем повышения уровня MUC2, MUC3 и MUC1 в эпителиальных клетках толстой кишки) и повышение уровня бутирата [55]. Другой ключевой элемент действия пробиотиков при дивертикулярной болезни заключается в косвенном влиянии на моторику: изменения в составе микробиома кишечника могут вызвать изменения активации нервных волокон и последующей нейронной и мышечной дисфункции, активации toll-подобных рецепторов [56] с последующей воспалительной реакцией на уровне перивисцеральных тканей [57,58], что способствует развитию дивертикулеза и дивертикулярной болезни.

Suez J. и соавт. высказано предположение, что факторы, секретируемые введенными видами *Lactobacillus*, непосредственно ингибируют (*ex vivo*) рост микробиома человека [59]. Это было обосновано тем, что в некоторых случаях колонизации толстой кишки пробиотическими штаммами *Lactobacillus* у пациентов формировался стойкий длительный дисбиоз, что значительно замедляло восстановление микробиома как кала, так и слизистой оболочки по сравнению с отсутствием терапии после лечения антибиотиками [59].

Ramezani Ahmadi был проведен метаанализ, в который были включены девять работ по изучению влияния приема пробиотиков и синбиотиков на уровни зонулина в сыворотке. Зонулин является белком плотных контактов. Активируя рецептор эпидермального

фактора роста (EGFR) через рецептор 2, активируемый протеиназой, он способствует фосфорилированию белков зоны плотных соединений и перестройке актиновых филаментов с последующим подавлением синтеза белков плотных соединений (Tjs) и, следовательно, увеличивает проницаемость кишечника [57]. Нарушение трансэпителиальных транспортных путей может вызвать дальнейшую транслокацию патогенных агентов и, следовательно, способствовать прогрессированию многих кишечных заболеваний. Результаты показали, что пробиотики и синбиотики оказывают значительное влияние на снижение зонулина в сыворотке по сравнению с группами плацебо. Следует отметить значительную неоднородность выбранных Ahmadí исследований. Когда анализ проводился отдельно для пробиотика и синбиотика, у испытуемых, получавших исключительно пробиотики, наблюдалось значительное снижение зонулина [57,60,61].

#### Антибактериальная терапия

Согласно клиническим рекомендациям 2015 года, медикаментозное лечение неосложненного дивертикулита является консервативным, с применением антибиотикотерапии, эффективной в отношении аэробов и анаэробов, жидкую диету и инфузионную терапию [59]. Между тем, в более поздних рекомендациях 2022 года указано, что антимикробной терапии можно избежать у иммунокомпетентных пациентов с неосложненным дивертикулитом без системных проявлений инфекции [4,62,63,64,65,66]. Как следствие, итальянское хирургическое общество [67], Всемирное общество неотложной хирургии [68], а также Американская Гастроэнтерологическая ассоциация [62] рекомендуют избирательное применение противомикробных препаратов, а не рутинное применение у пациентов с острым неосложненным дивертикулитом [4,69].

В систематическом обзоре van Dijk S.T. были проанализированы результаты двух опубликованных исследований, сравнивающих антибактериальную терапию и неантибиотиковую терапию (исследование AVOD [62] и исследование DIABOLO [64,65]). На основе анализа результатов лечения более 1000 пациентов был сделан вывод, что отсутствие терапии антибиотиками при неосложненном дивертикулите не предполагает больших рисков для пациента, в частности, оно не увеличивает тяжесть дивертикулита, не увеличивает шанс рецидива и риск резекции толстой кишки при длительном наблюдении [10].

Модуляция микробиоты при дивертикулярной болезни была продемонстрирована при применении схем терапии с использованием рифаксимина и пробиотиков. В ходе клинических исследований рифаксимин

применялся для терапии симптоматических форм неосложненной дивертикулярной болезни. Результаты применения данной схемы терапии были обнадеживающими не только с точки зрения контроля симптомов, но и изменений в составе микробиоты кишечника, включая снижение количества таких бактерий, как *Roseburia*, *Veillonella*, *Streptococcus*, *Haemophilus* [25], *Akkermansia* [57]. Рифаксимин снижает секрецию провоспалительных цитокинов и из-за низкой пероральной биодоступности мало влияет на состав микробиоты кишечника [14,69].

В исследовании TARGET 3 кратковременное повторное лечение рифаксимином не оказывало видимого долгосрочного воздействия на чувствительность микробиоты к рифаксиминому, рифампицину или нерифамициновым антибиотикам, что делает рифаксимин препаратом выбора для лечения дивертикулярной болезни [70].

#### Фекальная трансплантация

Роль микробиоты в процессе воспаления дивертикула также подтверждается наличием ответа на лечение осложненных форм с помощью фекальной трансплантации. Описаны случаи ремиссии рецидивирующего дивертикулита, не поддающегося хирургическому лечению, после фекальной трансплантации [71]. К сожалению, также описан случай, когда у пациентки с дивертикулярной болезнью, перенесшей фекальную трансплантацию по поводу инфекции, вызванной бактерией *Clostridioides difficile*, после процедуры развился первый в истории эпизод дивертикулита [17]. Эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего глубокого изучения данного направления и особенностей подбора микробиоты кала к конкретному микробиому реципиента.

В настоящий момент проводятся исследования в Мемориальном медицинском центре Массачусетского университета. Предполагаемая цель этого проекта — определить осуществимость, эффективность и безопасность фекальной трансплантации при лечении дивертикулита с использованием клинических результатов и анализа микробиома [72].

## ВЫВОДЫ

Микробиота оказывает значительное влияние на развитие и прогрессирование дивертикулярной болезни. Снижение количества *Bacteroidetes*, *Fusobacterium*, кластеров *Clostridium IV* и *IX*, *Lactobacillaceae*, а также других микроорганизмов, обладающих противовоспалительными свойствами и способных синтезировать короткоцепочечные жирные кислоты, увеличение



популяции *Roseburia hominis* и *Akkermansia muciniphila* являются неотъемлемой частью патогенеза дивертикулярной болезни.

При осложненном течении дивертикулярной болезни отмечается увеличение количества всех типов кишечных бактерий, в том числе *Firmicutes* при симптоматически неосложненной дивертикулярной болезни, *Proteobacteria* при осложненных формах.

Полученные результаты исследований подчеркивают, что баланс между симбионтами и патобионтами играет важную роль в профилактике возникновения дисбиоза, который способен усугубить воспалительный процесс в области дивертикулов и способствует развитию осложнений, таких как паракишечный инфильтрат, абсцедирование и перфорация, формирование генерализованного гнойного и калового перитонита. В отношении терапии пробиотиками не существует установленных протоколов, определяющих, какой штамм, в какой дозировке и как долго применять. Исследования подчеркивают перспективы использования диетотерапии, антибактериальных препаратов, пробиотиков и пребиотиков в терапии различных форм дивертикулярной болезни, восстановления оптимального состава микробиоты и улучшения клинических результатов.

Наиболее стабильными и перспективными метаболитами являются короткоцепочные жирные кислоты: бутират, пропионат, ацетат. Снижение выделения короткоцепочных жирных кислот с калом является предиктором снижения бутиратпродуцирующих бактерий при дивертикулярной болезни, что приводит к нарушению трофики эпителиоцитов, значительному росту потенциально патогенных протеобактерий и индукции воспалительного каскада. Отсюда следует, что истощение данных таксонов потенцирует процент возникновения осложнений.

Перспективы изучения кишечной микробиоты и ее метаболитов, её оптимального состава и методов рациональной коррекции помогут разработать оптимальную стратегию ведения пациентов, направленную на снижение частоты, тяжести обострений и профилактики рецидивов. Мы надеемся, что изучение

данного направления приведет к единой тактике ведения пациентов, охватывающей все звенья патогенеза дивертикулярной болезни.

#### УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Агапов М.А., Какоткин В.В., Суворов В.А.

Сбор и обработка материалов: Суворов В.А., Какоткин В.В.

Статистическая обработка: Суворов В.А., Какоткин В.В.

Написание текста: Суворов В.А., Какоткин В.В.

Редактирование: Агапов М.А., Какоткин В.В.

#### AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Mikhail A. Agapov, Viktor V. Kakotkin, Viacheslav A. Suvorov

Collection and processing of the material: Suvorov V.A., Viktor V. Kakotkin

Statistical processing: Viacheslav A. Suvorov, Viktor V. Kakotkin

Writing of the text: Viacheslav A. Suvorov, Viktor V. Kakotkin

Editing: Mikhail A. Agapov, Viktor V. Kakotkin

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Суворов Вячеслав Александрович — врач-хирург, ассистент кафедры хирургических дисциплин, образовательно-научный-кластер «МЕДБИО» БФУ имени И. Канта; ORCID 0009-0008-0044-1259

Какоткин Виктор Викторович — ассистент кафедры хирургических дисциплин БФУ имени И. Канта; ORCID 0000-0003-0352-2317

Агапов Михаил Андреевич — д.м.н., профессор кафедры хирургических дисциплин БФУ имени И. Канта; ORCID 0000-0002-6569-7078

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Viacheslav A. Suvorov — 0009-0009-6234-3248

Viktor V. Kakotkin — 0000-0003-0352-2317

Mikhail A. Agapov — 0000-0002-6569-7078

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2015 Dec;149(7):1731–1741.e3.
2. Ливзан М.А., Гаус О.В., Лисовский М.А. Дивертикулярная болезнь: микробиота в фокусе внимания клинициста. *РМЖ*. 2023;5:20–26. / Livzan M.A., Gaus O.V., Lisovsky M.A. Diverticular disease: gut microbiota in the clinician's practice. *RMJ*. 2023;5:20–26.
3. Tursi A, Scarpignato C, Strat, LL, et al. (2020). Author Correction: Colonic diverticular disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 6(1).

doi: [10.1038/s41572-020-0192-y](https://doi.org/10.1038/s41572-020-0192-y)

4. Драпкина О.М., Лазебник Л.Б., Бакулин И.Г., и соавт. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клиническая картина, диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов, Научного общества гастроэнтерологов России, Общества гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;2:33–69. doi: [10.31146/1682-8658-ecg-210-2-33-69](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-210-2-33-69) /Drapkina O.M., Lazebnik L.B., Bakulin I.G., et al. Colonic diverticular disease: clinical

- cal presentation, diagnosis, treatment, and prevention Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, the Gastroenterological Scientific Society of Russia, and the North-West Society of Gastroenterologists and Hepatologists. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(2):33–69. (In Russ.)
5. Клинические рекомендации. Дивертикулярная болезнь 25.06.2021. Утверждены Минздравом РФ. / Clinical recommendations. Diverticular disease 06/25/2021. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. (in Russ.).
  6. Emile SH, Elfeki H, Sakr A, et al. Management of acute uncomplicated diverticulitis without antibiotics: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of predictors of treatment failure. *Tech Coloproctol*. 2018 Jul;22(7):499–509. doi: [10.1007/s10151-018-1817-y](#) Epub 2018 Jul 6. PMID: 29980885.
  7. Sartelli M, Tascini C, Coccolini F, et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the Italian council for the optimization of antimicrobial use. *World J Emerg Surg*. 2024;19:23. doi: [10.1186/s13017-024-00551-w](#)
  8. De Simone B, Coccolini F, Catena F, et al. Benefits of WSES guidelines application for the management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2015;10:18. doi: [10.1186/s13017-015-0013-x](#)
  9. Williams S, Bjarnason I, Hayee B, et al. Diverticular disease: update on pathophysiology, classification and management. *Frontline Gastroenterology*. 2024;15:50–58.
  10. Nikolenko VN, Oganessian MV, Sankova MV, et al. Paneth cells: Maintaining dynamic microbiome-host homeostasis, protecting against inflammation and cancer. *Bioessays*. 2021, 43, 2000180
  11. Van Rossen TM, Ooijsaar RE, Kuyvenhoven JP, et al. Microbiota composition and mucosal immunity in patients with asymptomatic diverticulosis and controls. *PLoS One*. 2021;16:e0256657.
  12. Alexandersson BT, Hugerth LW, Hedin C, et al. Diverticulosis is not associated with altered gut microbiota nor is it predictive of future diverticulitis: a population-based colonoscopy study. *Scand J Gastroenterol*. 2023;1-8. doi: [10.1080/00365521.2023.2194010](#)
  13. Serek P, Oleksy-Wawrzyniak M. The Effect of Bacterial Infections, Probiotics and Zonulin on Intestinal Barrier Integrity. *Int J Mol Sci*. 2021;22:1359.
  14. Barbara G, Scialoi E, Barbaro MR, et al. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. *Gut*. 2017 Jul;66(7):1252–1261. doi: [10.1136/gutjnl-2016-312377](#) Epub 2016 Sep 12. PMID: 27618836.
  15. Daniels L, Budding AE, de Korte N, et al. Fecal microbiome analysis as a diagnostic test for diverticulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Nov;33(11):1927–36. doi: [10.1007/s10096-014-2162-3](#) Epub 2014 Jun 4. PMID: 24894339.
  16. Левченко С.В. Противорецидивное лечение дивертикулита толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;107(7):45–54. / Levchenko S.V. Anti-recurrent treatment of colon diverticulitis. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2014;107(7):45–54.
  17. Kvasnovsky C.L, Leong L.X, Choo J.M, et al. Clinical and symptom scores are significantly correlated with fecal microbiota features in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;30(1):107–112. doi: [10.1097/MEG.0000000000000995](#) PMID: 29084074.
  18. Tursi A, Mastromarino P, Capobianco D, et al. Assessment of Fecal Microbiota and Fecal Metabolome in Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Oct;50 Suppl 1:S9–S12. doi: [10.1097/MCG.0000000000000626](#) PMID: 27622378.
  19. Linnings C, Roth B, Erlanson-Albertsson C, et al. Abundance of Enterobacteriaceae in the colon mucosa in diverticular disease. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2018 Feb 15;9(1):18–27. doi: [10.4291/wjgp.v9.i1.18](#) PMID: 29487763; PMCID: PMC5823699.
  20. Mj O, Turner GA, Frizelle FA, et al. Distinct changes in the colonic microbiome associated with acute diverticulitis. *Colorectal Dis*. 2022 Dec;24(12):1591–1601. doi: [10.1111/codi.16271](#) Epub 2022 Aug 11. PMID: 35950499; PMCID: PMC10087140.
  21. Humes DJ, Simpson J, Smith J, et al. Visceral hypersensitivity in symptomatic diverticular disease and the role of neuropeptides and low grade inflammation. *Neurogastroenterol Motil*. 2012 Apr;24(4):318–e163. doi: [10.1111/j.1365-2982.2011.01863.x](#) Epub 2012 Jan 25. PMID: 22276853.
  22. Schieffer KM, Kline BP, Harris LR, et al. (2018) A differential host response to viral infection defines a subset of earlier-onset diverticulitis patients. *J Gastrointest Liver Dis*. 27(3):249–255.
  23. Scarpignato C, Barbara G, Lanis A, et al. Management of colonic diverticular disease in the third millennium: Highlights from a symposium held during the United European Gastroenterology Week 2017. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818771305. doi: [10.1177/1756284818771305](#)
  24. Schieffer KM, Kline BP, Harris LR, et al. (2018) A differential host response to viral infection defines a subset of earlier-onset diverticulitis patients. *J Gastrointest Liver Dis*. 27(3):249–255.
  25. Jones RB, Fodor AA, Peery AF, et al. An Aberrant Microbiota is not Strongly Associated with Incidental Colonic Diverticulosis. *Sci Rep*. 2018 Mar 21;8(1):4951. doi: [10.1038/s41598-018-23023-z](#) PMID: 29563543; PMCID: PMC5862835.
  26. Mj O, Turner GA, Frizelle FA, et al. Distinct changes in the colonic microbiome associated with acute diverticulitis. *Colorectal Dis*. 2022 Dec;24(12):1591–1601. doi: [10.1111/codi.16271](#) Epub 2022 Aug 11. PMID: 35950499; PMCID: PMC10087140.
  27. Lopetuso LR, Petito V, Graziani C, et al. Gut Microbiota in Health, Diverticular Disease, Irritable Bowel Syndrome, and Inflammatory Bowel Diseases: Time for Microbial Marker of Gastrointestinal Disorders. *Dig Dis*. 2018;36(1):56–65. doi: [10.1159/000477205](#) Epub 2017 Jul 7. PMID: 28683448.
  28. Schieffer KM, Sabey K, Wright JR, et al. The Microbial Ecosystem Distinguishes Chronically Diseased Tissue from Adjacent Tissue in the Sigmoid Colon of Chronic, Recurrent Diverticulitis Patients. *Sci Rep*. 2017 Aug 16;7(1):8467. doi: [10.1038/s41598-017-06787-8](#) PMID: 28814777; PMCID: PMC5559482.
  29. Zitomersky NL, Atkinson BJ, Franklin SW, et al. Characterization of adherent bacteroidales from intestinal biopsies of children and young adults with inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2013 Jun 11;8(6):e63686. doi: [10.1371/journal.pone.0063686](#) PMID: 23776434; PMCID: PMC3679120
  30. Peterson DA, McNulty NP, Guruge JL, et al. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. *Cell Host Microbe*. 2007 Nov 15;2(5):328–39. doi: [10.1016/j.chom.2007.09.013](#) PMID: 18005754.
  31. Stumpf M, Cao W, Klinge U, et al. Increased distribution of collagen type III and reduced expression of matrix metalloproteinase 1 in patients with diverticular disease. *Int J Color Dis*. 2001;16(5):271–275
  32. Kauppila JH, Karttunen TJ, Saarnio J, et al. Short DNA sequences and bacterial DNA induce esophageal, gastric, and colorectal cancer cell invasion. *APMIS*. 2013 Jun;121(6):511–22. doi: [10.1111/apm.12016](#) Epub 2012 Oct 22. PMID: 23082743.
  33. Rosemar A, Ivarsson ML, Börjesson L, et al. Increased concentration of tissue-degrading matrix metalloproteinases and their inhibitor in complicated diverticular disease. *Scand J Gastroenterol*. 2007 Feb;42(2):215–20. doi: [10.1080/00365520600960104](#) PMID: 17327941.
  34. Ulmer TF, Rosch R, Mossdorf A, et al. Colonic wall changes in patients with diverticular disease — is there a predisposition for a complicated course? *Int J Surg*. 2014;12(5):426–31. doi: [10.1016/j.ijsu.2014.03.014](#) Epub 2014 Mar 25. PMID: 24681094.
  35. Mimura T, Bateman AC, Lee RL, et al. Up-regulation of collagen and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase in colonic diverticular disease. *Dis Colon Rectum*. 2004 Mar;47(3):371–8; discussion 378–9. doi: [10.1007/s10350-003-0050-5](#) PMID: 14991500.

36. Floch MH. A hypothesis: is diverticulitis a type of inflammatory bowel disease? *J Clin Gastroenterol*. 2006 Aug;40 Suppl 3:S121–5. doi: [10.1097/01.mcg.0000225502.29498.ba](#) PMID: 16885694
37. Brennan CA, Clay SL, Lavoie SL, et al. *Fusobacterium nucleatum* drives a pro-inflammatory intestinal microenvironment through metabolite receptor-dependent modulation of IL-17 expression. *Gut Microbes*. 2021 Jan-Dec;13(1):1987780. doi: [10.1080/19490976.2021.1987780](#)
38. Jang C, Hui S, Lu W, et al. The Small Intestine Converts Dietary Fructose into Glucose and Organic Acids. *Cell Metab*. 2018 Feb 6;27(2):351–361.e3. doi: [10.1016/j.cmet.2017.12.016](#) PMID: 29414685; PMCID: PMC6032988.
39. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016 Feb;65(2):330–9. doi: [10.1136/gutjnl-2015-309990](#) Epub 2015 Sep 2. PMID: 26338727; PMCID: PMC4752653.
40. Sun M, Wu W, Liu Z, et al. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol*. 2017 Jan;52(1):1–8. doi: [10.1007/s00535-016-1242-9](#) Epub 2016 Jul 23. PMID: 27448578; PMCID: PMC5215992.
41. Pomare EW, Branch WJ, Cummings JH. Carbohydrate fermentation in the human colon and its relation to acetate concentrations in venous blood. *J Clin Invest*. 1985 May;75(5):1448–54. doi: [10.1172/JCI11847](#) PMID: 3998144; PMCID: PMC425482.
42. Jung TH, Park JH, Jeon WM, et al. Butyrate modulates bacterial adherence on LS174T human colorectal cells by stimulating mucin secretion and MAPK signaling pathway. *Nutr Res Pract*. 2015 Aug;9(4):343–9. doi: [10.4162/nrp.2015.9.4.343](#) Epub 2015 Jul 17. PMID: 26244071; PMCID: PMC4523476.
43. Schilderink R, Verseijden C, Seppen J, et al. The SCFA butyrate stimulates the epithelial production of retinoic acid via inhibition of epithelial HDAC. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016 Jun 1;310(11):G1138–46. doi: [10.1152/ajpgi.00411.2015](#) Epub 2016 May 5. PMID: 27151945.
44. Schulthess J, Pandey S, Capitani M, et al. The Short Chain Fatty Acid Butyrate Imprints an Antimicrobial Program in Macrophages. *Immunity*. 2019 Feb 19;50(2):432–445.e7. doi: [10.1016/j.immuni.2018.12.018](#) Epub 2019 Jan 23. PMID: 30683619; PMCID: PMC6382411.
45. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic Treg Cell Homeostasis. *Science*. 2013;341 (6145) (July 4): 569–573. doi: [10.1126/science.1241165](#)
46. Gonçalves P, Araújo JR, Di Santo JP. A cross-talk between microbiota-derived short-chain fatty acids and the host mucosal immune system regulates intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(3):558–572. doi: [10.1093/ibd/izx029](#)
47. Jacobs DO. Clinical practice. Diverticulitis. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2057–66. doi: [10.1056/NEJMc073228](#) PMID: 18003962.
48. Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, et al. Microbiota-activated PPAR-γ signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science*. 2017;357(6351):570–575. doi: [10.1126/science.aam9949](#)
49. Gonçalves P, Araújo JR, Di Santo JP. A cross-talk between microbiota-derived short-chain fatty acids and the host mucosal immune system regulates intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(3):558–572. doi: [10.1093/ibd/izx029](#)
50. Barbara G, Cremon C, Barbaro MR, et al. Treatment of Diverticular Disease With Aminosalicylates: The Evidence. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50 Suppl 1:S60–S63. doi: [10.1097/MCG.0000000000000611](#)
51. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., и соавт. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НCOИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):76–89. / Ivashkin V.T., Mayev I.V., et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(2):65–91. (In Russ.) doi: [10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91](#)
52. Quigley EM. Gut microbiota, inflammation and symptomatic diverticular disease. New insights into an old and neglected disorder. *J Gastrointest Liver Dis*. 2010 Jun;19(2):127–9. PMID: 20593043.
53. Takehiro H, Hiroshi N. The Multifaceted Effects of Gut Microbiota on the Immune System of the Intestinal Mucosa. *Immuno*. 2021, 1(4), 583–594.
54. Carvalho AL, Fonseca S, Miquel-Clopés A, et al. Bioengineering commensal bacteria-derived outer membrane vesicles for delivery of biologics to the gastrointestinal and respiratory tract. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2019;8(1):1632100. doi: [10.1080/20013078.2019.1632100](#)
55. Miyamoto J, Mizukure T, Park SB, et al. A gut microbial metabolite of linoleic acid, 10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid, ameliorates intestinal epithelial barrier impairment partially via GPR40-MEK-ERK pathway. *J Biol Chem*. 2015 Jan 30;290(5):2902–18. doi: [10.1074/jbc.M114.610733](#) Epub 2014 Dec 10. PMID: 25505251; PMCID: PMC4317025.
56. Foligne B, Nutton S, Grangette C, et al. Correlation between in vitro and in vivo immunomodulatory properties of lactic acid bacteria. *World J Gastroenterol*. 2007 Jan 14;13(2):236–43. doi: [10.3748/wjg.v13.i2.236](#) PMID: 17226902; PMCID: PMC4065951.
57. Floch MH. A hypothesis: is diverticulitis a type of inflammatory bowel disease? *J Clin Gastroenterol*. 2006 Aug;40 Suppl 3:S121–5. doi: [10.1097/01.mcg.0000225502.29498.ba](#) PMID: 16885694.
58. Peran L, Camuesco D, Comalada M, et al. Preventative effects of a probiotic, *Lactobacillus salivarius* ssp. *salivarius*, in the TNBS model of rat colitis. *World J Gastroenterol*. 2005 Sep 7;11(33):5185–92. doi: [10.3748/wjg.v11.i33.5185](#) PMID: 16127750; PMCID: PMC4320393.
59. Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, et al. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell*. 2018 Sep 6;174(6):1406–1423. e16. doi: [10.1016/j.cell.2018.08.047](#) PMID: 30193113.
60. Andrea Piccioni, Laura Franza, Mattia Brigida, et al. Gut Microbiota and Acute Diverticulitis: Role of Probiotics in Management of This Delicate Pathophysiological Balance *J Pers Med*. 2021, 11(4), 298
61. Ramezani Ahmadi A, Sadeghian M, Alipour M, et al. The Effects of Probiotic/Synbiotic on Serum Level of Zonulin as a Biomarker of Intestinal Permeability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health*. 2020 Jul;49(7):1222–1231. doi: [10.18502/ijph.v49i7.3575](#) PMID: 33083288; PMCID: PMC7548501.
62. Chabok A, Pählman L, Hjern F, et al. AVOD Study Group. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg*. 2012 Apr;99(4):532–9. doi: [10.1002/bjs.8688](#) Epub 2012 Jan 30. PMID: 22290281.
63. Daniels L, Ünlü Ç, de Korte N, et al. Dutch Diverticular Disease (3D) Collaborative Study Group. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis. *Br J Surg*. 2017 Jan;104(1):52–61. doi: [10.1002/bjs.10309](#) Epub 2016 Sep 30. PMID: 27686365.
64. Tandon A, Fretwell VL, Nunes QM, et al. Antibiotics versus no antibiotics in the treatment of acute uncomplicated diverticulitis — a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2018 Jan 11. doi: [10.1111/codi.14013](#) Epub ahead of print. PMID: 29323778.

65. van Dijk S.T, Daniels L, Ünlü Ç, et al. Dutch Diverticular Disease (3D) Collaborative Study Group. Long-Term Effects of Omitting Antibiotics in Uncomplicated Acute Diverticulitis. *Am J Gastroenterol*. 2018 Jul;113(7):1045–1052. doi: [10.1038/s41395-018-0030-y](https://doi.org/10.1038/s41395-018-0030-y) Epub 2018 May 11. PMID: 29700480.
66. Emile S.H, Elfeki H, Sakr A, et al. Management of acute uncomplicated diverticulitis without antibiotics: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of predictors of treatment failure. *Tech Coloproctol*. 2018 Jul;22(7):499–509. doi: [10.1007/s10151-018-1817-y](https://doi.org/10.1007/s10151-018-1817-y) Epub 2018 Jul 6. PMID: 29980885.
67. Sartelli M, Tascini C, Coccolini F, et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the Italian council for the optimization of antimicrobial use. *World J Emerg Surg*. 2024;19, 23. doi: [10.1186/s13017-024-00551-w](https://doi.org/10.1186/s13017-024-00551-w)
68. Lahner E, Bellisario C, Hassan C, et al. Probiotics in the Treatment of Diverticular Disease. A Systematic Review. *J Gastrointest Liver Dis*. 2016 Mar;25(1):79–86. doi: [10.15403/jgld.2014.1121.251.srw](https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.251.srw) PMID: 27014757.
69. Chey WD, Shah ED, DuPont HL. Mechanism of action and therapeutic benefit of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: A narrative review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020, 13. doi: [10.1177/1756284819897531](https://doi.org/10.1177/1756284819897531)
70. Pimentel M, Cash BD, Lembo A, et al. Repeat Rifaximin for Irritable Bowel Syndrome: No Clinically Significant Changes in Stool Microbial Antibiotic Sensitivity. *Dig Dis Sci*. 2017 Sep;62(9):2455–2463. doi: [10.1007/s10620-017-4598-7](https://doi.org/10.1007/s10620-017-4598-7) Epub 2017 Jun 6. Erratum in: *Dig Dis Sci*. 2017 Oct;62(10):2945. doi: [10.1007/s10620-017-4729-1](https://doi.org/10.1007/s10620-017-4729-1) PMID: 28589238; PMCID: PMC5561162.
71. Mandalia A, Kraft CS, Dhere T. Diverticulitis after fecal microbiota transplant for *C. difficile* infection. *Am J Gastroenterol*. 2014 Dec;109(12):1956–7. doi: [10.1038/ajg.2014.350](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.350) PMID: 25470590; PMCID: PMC4795814.
72. Клиническое испытание NCT05373784: «Результаты трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ) при неосложненном дивертикулите: пилотное исследование» <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT05373784> /Clinical trial NCT05373784: “Outcomes of fecal microbiota transplantation (FMT) in uncomplicated diverticulitis: a pilot study”. <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT05373784>